

DIABETOKARDIOLOGIA

Redaktor działu: prof. dr hab. n. med. Władysław Grzeszczak

Patogeneza i leczenie chorych na cukrzycę typu 2 Co nowego opublikowano na ten temat w pierwszej połowie 2010 roku?

Pathogenesis and treatment type 2 diabetes. What new they published in this topic in first part 2010?

Władysław Grzeszczak

Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii Katedry Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii w Zabrze
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

STRESZCZENIE

U chorych na cukrzycę dochodzi do wzrostu ryzyka wystąpienia powikłań dotyczących zarówno małych, jak i dużych naczyń krwionośnych. Prowadzi to w rezultacie do pogorszenia jakości życia chorych, a także do skrócenia ich czasu przeżycia. W niniejszym opracowaniu zwrócono uwagę na nowe opublikowane dane na temat cukrzycy typu 2. Przedstawiono zagadnienia związane z: 1) poznaniem patogenyzy cukrzycy; 2) ryzykiem rozwoju chorób innych narządów u pacjentów chorych na cukrzycę; 3) postępami w terapii cukrzycy.

Choroby Serca i Naczyń 2010, 7 (3), 118–125

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, patogeneza, ryzyko rozwoju chorób, leczenie

ABSTRACT

Patients with diabetes have a higher risk to develop the complications concerning both small and big blood vessels. In the prepared study author payed attention to issues associated with new published data about type 2 diabetes. In the study were presented connected issues: 1) with pathogenesis of diabetes, 2) with risk of the development of diseases of other organs at diabetics and 3) progress in therapy of diabetes.

Choroby Serca i Naczyń 2010, 7 (3), 118–125

Key words: diabetes type 2, pathogenesis, risk develop disease, treatment

WPROWADZENIE

Szybko wzrasta liczba zachorowań na cukrzycę — zarówno na świecie, jak i w Polsce. Obecnie na cukrzycę

w Polsce choruje 2,5 mln osób, przy czym 750 tys. z nich nie wie o swoim schorzeniu, a co za tym idzie, nie poddaje się stosownemu leczeniu. Ponad 3000 chorych na cukrzycę w Polsce jest leczonych nerkozastępczo, ponieważ cukrzyca jest najczęstszą przyczyną krańcowej niewydolności nerek. Każdego roku w Polsce z powodu powikłań cukrzycy u 14 000 pacjentów przeprowadza się amputację kończyn. Przewiduje się, że tylko w 2010 roku z powodu cukrzycy

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Władysław Grzeszczak
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Diabetologii i Nefrologii
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. 3 Maja 13/15, 41–800 Zabrze
e-mail: wgrzeszczak@sum.edu.pl

umrze w Polsce ponad 29 000 osób. Jak widać, choroba ta stanowi ogromny problem indywidualny i społeczny.

W niniejszym opracowaniu autor chciał zwrócić uwagę na nowe dane dotyczące patogenezy i terapii cukrzycy, ze szczególnych uwzględnieniem ich praktycznego znaczenia.

PATOGENEZA CUKRZYCY TYPU 2

Cukrzyca charakteryzuje się 2–4-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. W szczególności sposób zwiększa się w jej przebiegu ryzyko wystąpienia udaru mózgu, amputacji czy też zgonu. Wykazano, że nie tylko przez długo trwającą oraz utrzymującą się hiperglikemię, ale również za sprawą gwałtownych wzrostów glikemii zwiększa się ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych.

Ponadto hiperreaktywność płytek jest zidentyfikowanym mechanizmem prowadzącym do zwiększenia ryzyka rozwoju stanu zapalnego w tętnicach u chorych na cukrzycę. Dowiedzono także, że gwałtowne wzrosty glikemii prowadzą do nasilonej agregacji płytek i są mechanizmem wywołującym powstawanie krążącego czynnika von Willebranda.

Siły ścinające inicjujące aktywację płytek są mało wrażliwe na działanie kwasu acetylosalicylowego (ASA, *acetylsalicylic acid*) i mogą być przyczyną resztkowego ryzyka incydentu sercowo-naczyniowego u chorych na cukrzycę typu 2. Udowodniono również, że u chorych na cukrzycę w pełni hamowana jest agregacja płytek krwi. W badaniach dowiedzono, że w tej grupie pacjentów ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego w przypadku leczenia ASA maleje o 7%, natomiast u chorych bez cukrzycy — aż o 25%.

U chorych na cukrzycę dochodzi także do zmniejszenia syntezy i uwalniania tlenku azotu (NO, *nitric oxide*), który jest naturalnym środkiem antytrombocytowym.

Gresele i wsp. [1] postawili sobie za cel zbadanie wpływu ASA, czynnika donującego NO (NCX 4016) oraz placebo na aktywację płytek indukowanych ostrą hiperglikemią. W przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, randomizowanym badaniu przebadali 40 chorych na cukrzycę typu 2. Pacjenci ci otrzymywali ASA w dawce 100 mg na dobę albo NCX 4016 w dawce 800 mg 2 razy na dobę bądź też oba leki albo tylko placebo przez 15 dni. W 15. dniu po otrzymaniu powyższej dawki leku u chorych, u których zastosowano metodę klamry hiperglikemicznej, pobierano próbkę krwi w celu oceny aktywacji płytek.

Autorzy ci wykazali, że ostra hiperglikemia nasila siły ścinające, aktywując tym samym agregację płytek krwi. U osób leczonych ASA nie obserwowano zmniejszenia agregacji po indukcji hiperglikemii, zaś u leczonych NCX — samym lub w skojarzeniu z ASA — stwierdzono zahamowanie agregacji płytek.

Insulinooporność odgrywa kluczową rolę w patogenezie cukrzycy typu 2, a także jest czynnikiem ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego oraz nerek. Adiponektyna to adipocytokina produkowana przez adipocyty. Adipocytokiny z kolei odgrywają istotną rolę w modulowaniu insulinowrażliwości u chorych cechujących się nieprawidłową tolerancją glukozy. Stężenie adiponektyny obniża się u osób otyłych, prowadząc do rozwoju insulinoporności. Wykazano korelację między stężeniem adiponektyny a stężeniami białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) i białka wiążącego retinol (RBP 4, *retinol-binding protein 4*).

Pscherer i wsp. [2] postanowili określić znaczenie antagonistów receptora angiotensyny II (ARB, *angiotensin II type 1 receptor blocker*) w homeostazie glukozy oraz parametrów zapalnych u chorych charakteryzujących się zaburzoną tolerancją glukozy. Badanie przeprowadzili u 13 otyłych i 13 zdrowych osób, u których określili wskaźniki insulinowrażliwości oraz HOMA-IR (*homeostasis model assessment insulin resistance*), jak również stężenia adiponektyny, RBP 4 i CRP. Badania przeprowadzono wyjściowo i po 4 tygodniach leczenia walsartanem w dawce 160 mg na dobę. W warunkach wyjściowych u otyłych uczestników badania wskaźnik HOMA-IR oraz stężenia CRP i RBP 4 były wyższe, zaś wskaźnik insulinoporności i stężenie adiponektyny — znamienne niższe niż u osób zdrowych. Po 4 tygodniach leczenia walsartanem wykazano wzrost stężenia adiponektyny i wskaźnika insulinowrażliwości oraz istotne zmniejszenie wartości wskaźnika HOMA-IR oraz stężeń CRP i RBP 4.

Reasumując, z powyższych badań wynika, że zastosowanie ARB u chorych, u których zaburzona jest tolerancja glukozy, prowadzi do zwiększenia insulinowrażliwości i poprawy stężenia obecnych czynników pozapalnych, a to bardzo korzystny efekt.

Siedzenie jest czynnością zajmującą osobom dorosłym ogromną ilość czasu. Niejednokrotnie przez większą część dnia oglądają telewizję, pracują przy komputerze, jeżdżą samochodem czy też jedzą. W przeprowadzonych dotąd badaniach wykazano, że długi czas oglądania telewizji wiąże się ze wzrostem ryzyka rozwoju otyłości, cukrzycy typu 2 oraz zaburzeń metabolizmu glukozy. Zaburzenia te

dotyczą wartości glikemii, obwodu talii i ciśnienia tętniczego, a zależność ta się nasila w przypadku płci żeńskiej. Ponadto długotrwałemu siedzeniu w pracy towarzyszy (głównie u mężczyzn) zwiększenie wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*). Naukowcy wykazali wzrost proporcjonalnej zależności między czasem spędzonym w pozycji siedzącej w ciągu dnia a występowaniem nadwagi czy otyłości.

Thorp i wsp. [3] przeanalizowali zależność między czasem spędzonym w pozycji siedzącej w ciągu dnia i czasem oglądania telewizji a wartościami biomarkerów ryzyka kardiometabolicznego. Badacze ci u 2761 kobiet i u 2103 mężczyzn w wieku 30 lat i starszych bez cukrzycy określili następujące parametry: obwód talii, wartości BMI i ciśnienia tętniczego, stężenia triglicerydów i cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*), glikemię na czczo oraz 2 godziny po doustnym teście tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*), a także insulinemię na czczo. Dowiedli — zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn — wprost proporcjonalną zależność między czasem spędzonym w pozycji siedzącej a obwodem talii, BMI, ciśnieniem skurczowym, stężeniami triglicerydów i cholesterolu frakcji HDL, glikemią 2 godziny po OGTT oraz insulinemią na czczo ($p < 0,05$). Nie znaleźli natomiast zależności między czasem spędzonym w pozycji siedzącej a glikemią na czczo i ciśnieniem rozkurczowym. Z badań wynioskowano, że długotrwałe spędzanie czasu w pozycji siedzącej oraz oglądanie telewizji wiąże się z pogorszeniem prawie wszystkich biomarkerów ryzyka sercowo-naczyniowego, i to u obu płci. Należy o tym pamiętać.

Niedobór witaminy D (stężenie 25-OH-D < 20 mg/ml) stwierdza się u ponad połowy dorosłych osób w średnim, a także starszym wieku. Wykazano, że osoby cechujące się niedoborem 25-OH-D są obciążone zwiększonym ryzykiem chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. Głównym źródłem endogennej witaminy D jest światło słoneczne. Grupą, u której niedobór witaminy D często występuje, są osoby otyłe. Wydaje się, że mniej przebywają one na słońcu. Ponadto w tym przypadku witamina D musi się rozpuszczać w tkance tłuszczowej, co zmniejsza jej dostępność.

Z powyższych względów ważne wydaje się określenie czynników powodujących niedobór witaminy D. Temu zagadnieniu swoją pracę poświęcili Cheng i wsp. [4], którzy zbadali zależność między stężeniem 25-OH-D w surowicy a wskaźnikiem kardiometabolicznym u 3890 zdrowych osób. U 1882 z nich wykonano wielorzędową tomografię komputerową w celu oceny zawartości tkanki tłuszczowej trzewnej i podskórnej. Wykazano, że stężenie 25-OH-D

koreluje ujemnie z okresem zimy, obwodem talii oraz insulinemią. Dowiedzono również ujemnej korelacji tego stężenia z ilością tkanki tłuszczowej podskórnej i trzewnej. Reasumując, stwierdzono, że stężenie 25-OH-D koreluje z zawartością zarówno trzewnej, jak i podskórnej tkanki tłuszczowej. Mechanizm tego zjawiska nie został jednak, jak dotąd, poznany.

U chorych na cukrzycę typu 2 znamienne częściej występuje hipogonadyzm hipogonadotropowy. Wykazano u tych chorych ujemną korelację między BMI, a stężeniem całkowitego i wolnego testosteronu. Z kolei u chorych na cukrzycę typu 1 rzadko występuje hipogonadyzm. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że całkowite stężenie testosteronu jest niższe u otyłych mężczyzn niż u tych bez otyłości. Ponadto samokontrola glikemii (SMBG, *self-monitoring blood glucose*) jest gorsza u otyłych osób chorych na cukrzycę.

Dhindsa i wsp. [5] obrali sobie za cel określenie chorobowości z powodu obniżonego stężenia testosteronu u osób otyłych chorych na cukrzycę typu 2 leczonych przez lekarzy rodzinnych. Autorzy zbadali 1849 mężczyzn (1451 bez cukrzycy i 398 chorych na cukrzycę) w wieku ponad 45 lat. Częstość obniżonego stężenia testosteronu u osób z badanej grupy przedstawiono w tabeli 1.

Stężenie wolnego testosteronu było niższe u chorych na cukrzycę niż u pacjentów bez cukrzycy. Stężenie to było ponadto skorelowane ujemnie z wiekiem ($p < 0,001$), BMI i stężeniem białka wiążącego hormony płciowe (SHBG, *sex hormone binding globulin*). W każdej kolejnej dekadzie życia obniża się stężenie wolnego testosteronu, przy czym bardziej u chorych na cukrzycę. Z badań wynioskowano, że u 40% otyłych mężczyzn bez cukrzycy i u 50% otyłych mężczyzn chorych na cukrzycę stężenie to jest obniżone. Otyłości towarzyszy znaczne nasilenie wymienionych wyżej zaburzeń. Obecność cukrzycy dodatkowo pogarsza sytuację.

Jak dowiedzono w badaniach naukowych, istnieje wprost proporcjonalna zależność między ilością tłuszczu trzewnego a zaburzeniami tolerancji glukozy.

Tabela 1. Częstość obniżonego stężenia testosteronu u badanych osób (źródło: [5])

| | BMI < 25 kg/m ² | BMI < 30 kg/m ² | BMI > 30 kg/m ² | Trend |
|--------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------|
| Bez cukrzycy | 26% | 29% | 40% | $p < 0,001$ |
| Chorzy na cukrzycę | 44% | 44% | 50% | NS |

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; NS — nieistotne statystycznie

DiPietro i wsp. [6] postanowili ocenić wpływ otyłości brzusznej i oporności na insulinę w wątrobie na glikemię u starszych kobiet. Przebadali 23 zdrowe kobiety w wieku 60–88 lat, u których otyłość brzuszną rozpoznawali na podstawie obwodu talii wynoszącego 95 cm i więcej. Osoczowe stężenia glukozy i insuliny określono 3 godziny po doustnym obciążeniu glukozą. Określono ponadto możliwość hamowania insuliną wątrobowej produkcji glukozy. W badaniach wykazano, że stężenie glukozy po 30 minutach było wyższe u kobiet cechujących się otyłością brzuszną w porównaniu z kobietami bez tego typu otyłości (odpowiednio 162 ± 19 mg/dl i 132 ± 16 mg/dl; $p < 0,01$). Po przeprowadzeniu badań autorzy udowodnili, że otyłość brzuszna koreluje z wczesną fazą hiperglikemii poprzez wątrobową insulinooporność, również u zdrowych kobiet w starszym wieku.

Otyłość zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy oraz chorób układu sercowo-naczyniowego. Wykazano także, że wpływa na podwyższone ryzyko rozwoju raka jelita grubego. Udowodniono wprost proporcjonalną zależność między obwodem w talii a zwiększonym ryzykiem tego nowotworu.

Yamamoto i wsp. [7] przeanalizowali zależność między ryzykiem zachorowania na raka jelita grubego a zawartością tłuszczu w otrzewnej oraz markerami insulinooporności. Do badania włączyli uczestników badań przeprowadzonych w *Hitachi Health Care Centre* w Japonii. Podczas 3-letniej obserwacji (2004–2007) zidentyfikowali 108 chorych na wczesnego raka jelita grubego. U wszystkich chorych za pomocą tomografii komputerowej określono zawartość tłuszczu trzewnego. Wykazano, że zawartość tłuszczu w otrzewnej (nie w tkance podskórnej) koreluje dodatnio z ryzykiem rozwoju raka jelita grubego. Ryzyko to między dolnym a górnym trybem wzrastało o 5,92 razy. Autorzy dowiedli także, że markery insulinooporności (podwyższona glikemia na czczo) również korelują z podwyższonym ryzykiem rozwoju raka jelita grubego.

Reasumując, zawartość trzewnej tkanki tłuszczowej oraz insulinooporność sprzyjają rozwojowi raka jelita grubego.

Przewlekły stan zapalny jest potencjalnym czynnikiem ryzyka rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Opisano również zależność między infekcjami okołozębowymi a ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2. W badaniu *National Health and Nutrition Examination Survey 1* (NHANES 1) — przeprowadzonym z udziałem 9296 osób, wyjściowo bez cukrzycy — wykazano, że ryzyko rozwoju tej choroby wzrasta u osób z infekcją okołozębową. Niestety, w badaniu NHANES 1 nie oszacowano glikemii na czczo i odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}).

Demmer i wsp. [8] postanowili znaleźć odpowiedź na pytanie, czy istnieje zależność między infekcjami okołozębowymi a wzrostem odsetka HbA_{1c} u osób bez cukrzycy. Do badania *Study of Health in Pomerania* (SHIP) włączyli kohortę 2973 zdrowych osób (53% kobiet i 47% mężczyzn) w wieku 20–81 lat. Badanych podzielono na 4 grupy w zależności od zaawansowania zmian okołozębowych. Wykazano, że u osób cechujących się największymi zmianami okołozębowymi 5-krotnie bardziej wzrastał odsetek HbA_{1c} niż u osób, u których zmiany okołozębowe były najmniejsze. Szczególnie duży wzrost HbA_{1c} stwierdzono u osób ze stężeniem CRP większym lub równym 1 mg/l. U osób bez infekcji okołozębowych po 5 latach odsetek HbA_{1c} wzrastał średnio o 0,005%, zaś u osób, u których występowały infekcje okołozębowe — o 0,143% ($p = 0,003$). Na podstawie badań autorzy wywnioskowali, że infekcjom okołozębowym towarzyszy w okresie 5 lat istotny wzrost wartości HbA_{1c} .

Periodontitis to przewlekła choroba infekcyjna dotycząca tkanek okołozębowych. Występuje u 10–15% osób w wieku 21–50 lat oraz u około 30% osób powyżej 50. roku życia. Chory odczuwa dolegliwości bólowe, często występują u niego zaczerwienienia, obrzęki i krwawienia dziąseł. Oddech ma nieprzyjemny zapach. Wykazano, że infekcji okołozębowych tkanek często towarzyszy infekcja flory Gram-ujemnej. Wpływa to również negatywnie na wyrównanie glikemii.

Teeuw i wsp. [9] postawili sobie za cel udzielenie odpowiedzi na pytanie, czy wyleczenie infekcji tkanek okołozębowych wpływa na poprawę wyrównania glikemii u chorych na cukrzycę. Przeanalizowali dane z baz *Medline* i *Cochrane*, wychodząc z założenia, że będą one pochodziły wyłącznie z doniesień oryginalnych, opartych na badaniach kontrolowanych i trwających co najmniej 3 miesiące. Wstępnym badaniom przesiewowym poddano 639 osób. Ostatecznie do analizy włączono 371 chorych. Okres ich obserwacji wynosił 3–9 miesięcy. Wykazano, że u osób leczonych odsetek HbA_{1c} obniżył się o 1,17% w stosunku do nieleczonych. Średnie obniżenie stężenia HbA_{1c} między wartościami wyjściowymi a wartościami po leczeniu *periodontitis* wynosiło 0,44%. Autorzy po przeprowadzeniu metaanalizy doszli do wniosku, że leczenie infekcji tkanek okołozębowych prowadzi do istotnej poprawy wyrównania glikemii u chorych na cukrzycę.

Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych to najliczniejsza grupa, stanowiąca aż 1/3 ogółu zgonów. Istotnym czynnikiem ryzyka chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych jest natomiast nadciśnienie tętnicze (wpływa na wiele narządów, w tym na mózg,

serce i nerki). Cukrzyca również jest elementem zwiększonego ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych. Z kolei łączne występowanie nadciśnienia tętniczego i cukrzycy zwiększa ryzyko powyższych powikłań w sposób synergistyczny.

Jednym z niezależnych predyktorów chorobowości i śmiertelności u chorych na nadciśnienie jest natomiast tak zwane ciśnienie tętna.

Yasuno i wsp. [10] obserwowali, czy istnieją powiązania między występowaniem tak zwanego ciśnienia tętna a ryzykiem rozwoju cukrzycy u pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem rozwoju nadciśnienia tętniczego. Badaniem objęto 4728 chorych na nadciśnienie. Analizowano zależności między ciśnieniem tętna w warunkach wyjściowych a ryzykiem rozwoju cukrzycy *de novo* u 2685 osób, wyjściowo bez cukrzycy. Chorzy byli obserwowani przez $3,3 \pm 0,8$ roku. U 97 spośród nich rozwinęła się cukrzyca. W analizie Coxa wykazano, że ciśnienie tętna jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy *de novo* (podobnie jak płeć męska, wartość BMI, stosowanie diuretyków). Autorzy zasugerowali, że wysokie ciśnienie tętna, z obecnym niskim ciśnieniem rozkurczowym, może oznaczać występowanie stwardnienia naczyń. We wnioskach postawili tezę, że wysokie ciśnienie tętna to niezależny czynnik ryzyka rozwoju cukrzycy *de novo*. Wydaje się, że przyczyną tego zjawiska jest stwardnienie naczyń.

RYZYKO ROZWOJU CHOROÓB INNYCH NARZĄDÓW

Powikłania towarzyszące cukrzycy dotyczą małych i dużych naczyń krwionośnych, wewnątrz- i pozakomórkowych nerwów, skóry, siatkówki i innych. Zmiany mikroangiopatyczne w płucach również są obserwowane u chorych na cukrzycę — zarówno typu 1, jak i typu 2. U chorych na cukrzycę stwierdza się pogorszenie czynności płuc. Wydaje się, że przyczyną pogorszenia czynności płuc są zmiany w tkance łącznej (kolagen, elastyna) oraz postępująca mikroangiopatia (wskutek nieenzymatycznej glikacji białek). Zmiany w kolagenie i elastynie oraz zmiany o charakterze mikroangiopatii prowadzą do pogrubienia błony podstawnej nabłonka pęcherzyków, a to pociąga za sobą zmniejszenie możliwości dyfuzyjnych tlenu węgla.

Ehrlich i wsp. [11] ocenili incydenty astmy, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, zwłóknienia płuc, zapalenia płuc oraz raka płuc u chorych na cukrzycę i u osób bez tego schorzenia. Do retrospektywnej analizy włączono dane dotyczące 1 811 228 chorych z Północnej Kalifornii. Autorzy wykazali wzrost częstości występowania incydentów astmy (o 8%), przewlekłej obturacyjnej choroby płuc

(o 22%), zwłóknienia płuc (o 54%) i zapalenia płuc (o 92%) u chorych na cukrzycę. Nie wykazano różnic dotyczących częstości zachorowań na raka płuc. Autorzy na podstawie przeprowadzonych badań doszli do wniosku, że cukrzyca zwiększa ryzyko wystąpienia wymienionych chorób płuc. Wzrost ryzyka może być wynikiem pogorszenia czynności płuc.

W ubiegłym roku opublikowano dane na temat wzrostu ryzyka nowotworzenia po zastosowaniu głarginy. Cukrzyca typu 2 towarzyszy wzrostowi ryzyka rozwoju raka, jak również zgonu w jego przebiegu. Stosowaniu leczenia hipoglikemizującego towarzyszy zwiększenie ryzyka nowotworzenia. Wykazano na przykład, że ryzyko rozwoju raka jelita grubego wzrasta u leczonych insuliną.

Insulina jest czynnikiem powodującym proliferację. Za sprawą czego hiperinsulinemia jest przyczyną zwiększonej karcynogenezy? Metformina pobudza kinazę białkową aktywowaną AMP. Powoduje to wzrost poboru glukozy przez mięśnie. Do swojej aktywności wyżej wymieniona kinaza wymaga LKB1 — znanego czynnika hamującego wzrost guzów. Wydaje się w tej sytuacji, że powiązania między metforminą a LKB1 można uznać za potencjalne korzystne działania metforminy.

Landman i wsp. [12] przebadali powiązania między stosowaniem metforminy a śmiertelnością w przebiegu raka. Do badania w latach 1998 i 1999 włączyli 1353 chorych na cukrzycę typu 2 — uczestników badania ZODIAC 16. Badanych obserwowano przez 9,6 roku; ich średni wiek wynosił 68 lat, zaś średni odsetek HbA_{1c} — 7,5%. W trakcie trwania obserwacji 570 osób zmarło, z tego 122 z powodu chorób nowotworowych. Współczynnik ryzyka nowotworowego wynosił 1,47 w stosunku do osób bez cukrzycy. U chorych leczonych metforminą ryzyko zgonu w przebiegu nowotworu zmalało o 57%. Obniżenie tego ryzyka o 42% przypadało na każdy gram stosowanej metforminy. Na podstawie badań autorzy wywnioskowali, że u chorych na cukrzycę typu 2 dochodzi do wzrostu ryzyka zgonu w przebiegu nowotworu. Stosowanie metforminy zmniejsza jednak to ryzyko w porównaniu z osobami nieleczonymi metforminą. Wynik tego badania jest zatem dowodem protekcyjnego wpływu tego leku na ryzyko zgonu w przebiegu nowotworu.

Czynnościowe niedołęstwo definiuje się jako niemożność lub trudność w wykonywaniu podstawowych czynności. Zjawisko to jest istotnie częstsze u osób starszych. Przyczyną niedołęstwa mogą być częste choroby współistniejące, w tym: schorzenia układu sercowo-naczyniowego, utrata lub osłabienie wzroku, otyłość czy też choroba

zwyródnieniowa. W 2005 roku ponad 2 mln Amerykanów cierpiało z powodu niedożywności. Koszty opieki nad nimi były ogromne. Wykazano, że około 1/3 osób w wieku 65 lat i starszych choruje na cukrzycę (46% niezdiagnozowanych). Przewiduje się, że w roku 2030 na cukrzycę będzie chorowało 20% ludności Stanów Zjednoczonych. Wynika z tego, że cukrzyca jest istotnym czynnikiem niedożywności i stanowi ogromny problem indywidualny i społeczny.

Rostagi Kalyani i wsp. [13] przeanalizowali zależność między obecnością cukrzycy a czynnościowym niedożywstwem u osób starszych oraz ocenili powiązania między chorobami współistniejącymi a odsetkiem HbA_{1c}. Analizie poddali dane reprezentatywnej grupy 6097 uczestników badania NHANES w wieku 60 lat i więcej (dane z lat 1999–2006). Badanych podzielili na 5 grup ze względu na stopień niedożywności (z uwzględnieniem mobilności kończyn dolnych, ogólnej aktywności fizycznej, codziennej aktywności życiowej, codziennej aktywności instrumentalnej oraz aktywności socjalnej). Wykazali, że starsi chorzy na cukrzycę byli bardziej niedożywni niż osoby bez cukrzycy w każdym z analizowanych punktów pomiaru. Niedożywność dotyczyła 33–73,6% badanych i była 2–3 razy większa u chorych na cukrzycę niż u osób bez cukrzycy. Choroby współistniejące (najczęściej dotyczące układu sercowo-naczyniowego), otyłość i zła kontrola glikemii były najważniejszymi czynnikami powstawania niedożywności. Po przeprowadzeniu badania autorzy zasugerowali, że u starszych chorych na cukrzycę ryzyko wystąpienia niedożywności jest 2–3-krotnie wyższe niż u osób bez cukrzycy. W związku z tym intensywne leczenie czynników ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i walka z otyłością mogą prowadzić do ograniczenia niedożywności w tej grupie pacjentów.

LECZENIE CHORYCH NA CUKRZYCĘ

Cukrzyca i jej powikłania są głównymi powodami chorobowości i śmiertelności w Stanach Zjednoczonych. Wiąże się one także z ogromnymi kosztami społecznymi. Mężczyźni i kobiety chorzy na cukrzycę typu 2 są obciążeni 3–5-krotnie większym ryzykiem rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych niż osoby bez tego schorzenia.

W badaniach przeprowadzonych w *Nurses Health Study* wykazano ujemną zależność między spożyciem orzechów w diecie a ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2. Spożycie orzechów nie wpływało natomiast, jak dowiodły analizy, na poprawę krótko- i długoterminowej kontroli glikemii. Wykazano jednak, że obniża ono glikemię popośilkową i popośilkowy stres oksydacyjny oraz poprawia

profil lipidowy. Ponadto udowodniono, że spożywanie orzechów zmniejsza stężenie czynników ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. W badaniach dowiedziano także, że dieta złożona z wielonasyconych kwasów tłuszczowych istotnie obniża stężenie cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) oraz stosunek cholesterolu całkowitego do cholesterolu frakcji HDL. Orzechy włoskie zawierają szczególnie dużo wielonasyconych kwasów tłuszczowych, włączając kwas α -linolowy o dodatkowych właściwościach przeciwmiażdżycowych. Spożycie 2–3 razy dziennie porcji takich orzechów obniża stężenie cholesterolu frakcji LDL. Udowodniono również, że ich spożywanie poprawia czynność śródbłonka u osób charakteryzujących się hipercholesterolemią.

Ma i wsp. [14] zbadali wpływ codziennego spożywania orzechów włoskich na czynność śródbłonka, biomarkery powikłań sercowo-naczyniowych oraz parametry antropometryczne u chorych na cukrzycę typu 2. Metodą podwójnie ślepej próby przeprowadzili randomizowane, kontrolowane badanie u 24 chorych na cukrzycę typu 2. Przez 8 tygodni połowa pacjentów otrzymywała 56 g orzechów włoskich w diecie, zaś druga połowa — placebo. Naukowcy wykazali znamienne poprawę czynności śródbłonka u osób spożywających orzechy włoskie. U tych badanych odnotowano również wzrost glikemii i obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL. Zmiany te były jednak nieznamienne. Między badanymi grupami nie stwierdzono różnic w zakresie parametrów antropometrycznych, odsetka HbA_{1c} i wrażliwości na insulinę. Z badań wynioskowano, że spożycie w diecie orzechów włoskich przez chorych na cukrzycę typu 2 wpływa na poprawę czynności śródbłonka i obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego w tej grupie osób.

Stosowanie ASA w prewencji pierwotnej powoduje zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2. *American Diabetes Association* (ADA), *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) i *European Society of Cardiology* (ESC) rekomendują stosowanie tego leku w tej grupie chorych. Jest natomiast mało danych na temat redukcji liczby incydentów sercowo-naczyniowych i zgonów wśród chorych na cukrzycę typu 2 leczonych w prewencji pierwotnej ASA — w przeprowadzonych dotąd badaniach dotyczących tego zagadnienia chorzy na cukrzycę stanowili jedynie 4%.

Ong i wsp. [15] zbadali, czy regularna podaż ASA w dawce większej lub równej 75 mg na dobę wpływa na ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2 wyjściowo bez schorzeń

układu sercowo-naczyniowego. Do badania włączono 651 chorych na cukrzycę typu 2 z *Fremantle Diabetes Study*, z okresu 1993–1996 do momentu zgonu lub do końca 2007 roku. Łączny czas obserwacji wynosił 7537 osobołat (śr. 11,6 r.). Podczas obserwacji zmarło 160 osób (24,6%); spośród nich 70 (43,8%) — z powodu powikłań sercowo-naczyniowych. Regularne przyjmowanie ASA spowodowało obniżenie ryzyka zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych o 70% i spadek ryzyka zgonu z jakiegokolwiek innego powodu o 47%. Autorzy na podstawie przeprowadzonych badań zasugerowali, że regularne przyjmowanie ASA zmniejsza ogólne ryzyko zgonu oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród chorych na cukrzycę typu 2. Redukcja ryzyka zgonu okazała się najwyższa w grupie pacjentów 65-letnich i starszych. Badanie powinno się stać podstawą do rekomendowania stosowania tego leku w grupie chorych na cukrzycę typu 2 bez powikłań sercowo-naczyniowych.

Cukrzyca to choroba związana z ryzykiem rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych. Jednym z jego czynników jest podwyższone ciśnienie tętnicze. Zgodnie z obowiązującymi obecnie zaleceniami *Joint National Committee 7* ciśnienie tętnicze u chorych na cukrzycę typu 2 należy obniżać, stosując farmakoterapię w sytuacji, gdy ciśnienie skurczowe wynosi 130 mm Hg lub więcej. Nie ma natomiast danych praktycznych pochodzących z randomizowanych badań, które mogłyby potwierdzić te rekomendacje.

Badacze z *ACCORD Study Group* [16] analizowali, jak obniżenie ciśnienia skurczowego do wartości poniżej 120 mm Hg wpływa na ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2. Do badania włączyli 4733 takich chorych. Badanych podzielono na dwie podgrupy: osoby, u których celem było obniżenie ciśnienia skurczowego do wartości poniżej 120 mm Hg i pacjentów, u których dążono do obniżenia ciśnienia skurczowego do wartości poniżej 140 mm Hg. Pierwszorzędowym punktem końcowym był zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych albo zakończony zgonem zawał serca lub udar mózgu. Czas obserwacji wynosił 4,7 roku.

Po pierwszym roku obserwacji skurczowe ciśnienie tętnicze w podgrupie 1. wynosiło 119,3 mm Hg, zaś w podgrupie 2 — 133,5 mm Hg. Roczny współczynnik wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego wynosił 1,87% w podgrupie 1. i 2,09% w podgrupie 2. (NS, nieistotne statystycznie). Roczny współczynnik zgonu wynosił z kolei 1,28% w podgrupie 1. i 1,19% (NS) w podgrupie 2. Roczne współczynniki udarów były równe odpowiednio: 0,32% i 0,53% ($p = 0,01$). Należy podkreślić, że współczyn-

nik występowania objawów niepożądanych w czasie stosowania terapii obniżającej ciśnienie w podgrupie 1. wynosił 3,3%, zaś w podgrupie 2. — 1,3% ($p = 0,001$). Po przeprowadzeniu badania autorzy doszli do wniosku, że u chorych na cukrzycę typu 2, u których występuje wysokie ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, obniżenie ciśnienia skurczowego do mniej niż 120 mm Hg, w porównaniu z obniżeniem tego ciśnienia do wartości poniżej 140 mm Hg, nie prowadzi do zmniejszenia współczynnika wystąpienia pierwszego punktu końcowego (zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru mózgu lub zawału serca niezakończonych zgonem). Według autora niniejszego artykułu powyższe wyniki badań istotnie wpłyną na postępowanie farmakologiczne prowadzone u chorych na cukrzycę typu 2.

U chorych na cukrzycę typu 2 dochodzi do wzrostu ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych — najczęściej wskutek zmian miażdżycowych oraz występującego nadciśnienia tętniczego. U tych pacjentów stwierdza się również podwyższone stężenie triglicerydów i małych, gęstych cząsteczek LDL oraz obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL.

W badaniu *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) do leczenia przeciwcukrzycowego włączono 10 251 chorych na cukrzycę typu 2. Celem badania [17] było znalezienie odpowiedzi na pytanie, czy stosowanie w terapii przeciwpłemicznej statyn wraz z fibratami, w porównaniu z monoterapią statynami, wpływa na zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych u chorych na cukrzycę typu 2. Do badania włączono 5518 takich chorych, którym metodą otwartej próby podawano simwastatinę z placebo lub fenofibrat. Czas obserwacji wynosił 4,7 roku. Pierwszorzędowym punktem końcowym był zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych albo niezakończony zgonem zawał serca lub udar mózgu. Pierwszorzędowy punkt końcowy rocznie stwierdzono u 2,2% leczonych statyną w połączeniu z fenofibratem i u 2,4%, którzy otrzymywali statynę w połączeniu z placebo (NS). Autorzy nie wykazali również istotnych różnic dotyczących częstości drugorzędowych punktów końcowych. Roczny współczynnik zgonów wynosił 1,5% w grupie leczonych fenofibratem i 1,6% w grupie, w której podawano statyny i placebo. Jednak powyższa analiza przeprowadzona w grupie mężczyzn wykazała istotnie lepsze wyniki u leczonych fenofibratem. Również w grupie osób cechujących się wysokim stężeniem triglicerydów i niskim stężeniem cholesterolu frakcji HDL wyniki były znacząco lepsze u osób leczonych. Autorzy zasugerowa-

li, że terapia fenofibratem w połączeniu ze statyną nie obniża ryzyka zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz nie wpływa na występowanie niezakończonych zgonem zawału serca i udaru mózgu.

Trzeba podkreślić, że nie jest możliwa jednoznaczna interpretacja powyższych wyników, a w leczeniu powinny być uwzględnione indywidualne cechy pacjentów. W pewnych grupach chorych rezultaty takiego postępowania są pozytywne.

Ryzyko wystąpienia depresji u chorych na cukrzycę jest wyższe, szczególnie u osób, u których glikemia jest gorzej wyrównana oraz występuje hiperglikemia, a także u chorych charakteryzujących się powikłaniami cukrzycy oraz zagrożonych zgonem.

Anderson i wsp. [18] próbowali ustalić, dlaczego u chorych na cukrzycę typu 2 efektywność terapii lekami przeciwdepresyjnymi jest mniejsza niż u pacjentów bez cukrzycy. Badaniem objęli 387 chorych na cukrzycę typu 2. U 85,3% z nich stwierdzono poprawę, u 59,9% — pozytywną odpowiedź, u 53,5% — remisję, zaś u 46,3% — całkowitą remisję. Reasumując, autorzy podkreślili, że czynnikami powodującymi gorszą odpowiedź na leczenie przeciwdepresyjne były: stosowanie sertraliny, młody wiek, duży stopień zaawansowania depresji.

W badaniu *Diabetes Prevention Program* (DPP) wykazano, że stosowanie w prewencji cukrzycy metforminy zmniejsza ryzyko pogorszenia kontroli glikemii u chorych cechujących się zaburzeniami tolerancji glukozy i opóźnia progresję do jawnej cukrzycy. Z tego samego założenia wyszli autorzy innego badania, sugerując, że wczesna terapia metforminą u chorych z nowo rozpoznaną cukrzycą może spowolnić tempo utraty wydzielania insuliny przez komórki β trzustki. Na tej podstawie ADA i Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) rekomendują rozpoczęcie terapii u chorych z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 od metforminy i zmiany stylu życia.

Brown i wsp. [19] analizowali, przez jak długi czas stosowanie metforminy jest efektywne w uzyskiwaniu obniżenia odsetka HbA_{1c} do wartości poniżej 7%. Badaniem objęto 1799 chorych na cukrzycę typu 2 w okresie między rokiem 2004 a 2006, u których na początku terapii po zastosowaniu metforminy uzyskano obniżenie wartości HbA_{1c} poniżej 7%. W badanej grupie u 42% wykazano wtórną nieskuteczność terapii metforminą; średni wskaźnik nieskuteczności terapii wynosił 17% na rok. U chorych, u których zastosowano metforminę w ciągu 3 miesięcy od rozpoznania cukrzycy, wskaźnik ten wynosił średnio 12,2% na rok. Autorzy na podstawie przeprowadzonych

badan doszli do wniosku, że średnia szybkość utraty wrażliwości na metforminę jest mniejsza, jeżeli lek ten zastosuje się wkrótce po rozpoznaniu cukrzycy. Powyższe wyniki dowodzą, że obecne zalecenia dotyczące postępowania u chorych z nowo rozpoznaną cukrzycą są jak najbardziej słuszne.

PODSUMOWANIE

W niezwykle szybkim tempie zwiększa się liczba zachorowań na cukrzycę. Rozwijająca się choroba sieje spustoszenie w organizmie, prowadząc do rozwoju powikłań dotyczących małych i dużych naczyń krwionośnych. W pracy zaprezentowano podsumowania wyników badań dostarczających nowych danych na temat patogenezy i terapii cukrzycy typu 2.

PIŚMIENICTWO

- Gresele P., Marzotti S., Guglielmini G. i wsp. Hyperglycemia-induced platelet activation in type 2 diabetes is resistant to aspirin but not to a nitric oxide-donating agent. *Diabetes Care* 2010; 33: 1262–1268.
- Pscherer S., Heemann U., Frank H. Effect of renin-angiotensin system blockade on insulin resistance and inflammatory parameters in patients with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2010; 33: 914–919.
- Thorp A.A., Healy G.N., Owen N. i wsp. Deleterious associations of sitting time and television viewing time with cardiometabolic risk biomarkers. *Diabetes Care* 2010; 33: 327–334.
- Cheng S., Massaro J.M., Fox C.S. i wsp. Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study. *Diabetes* 2010; 59: 242–248.
- Dhindsa S., Miller M.G., McWhirter C.L. i wsp. Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men. *Diabetes Care* 2010; 33: 1186–1192.
- DiPietro L., Dziura J., Yeckel C.W. Specific relation between abdominal obesity and early-phase hyperglycemia is modulated by hepatic insulin resistance in healthy older women. *Diabetes Care* 2010; 33: 165–167.
- Yamamoto S., Naragawa T., Matsushita Y. i wsp. Visceral fat area and markers of insulin resistance in relation to colorectal neoplasia. *Diabetes Care* 2010; 33: 184–189.
- Demmer R.T., Desvarieux M., Holtfreter B. i wsp. Periodontal status and A1c change. *Diabetes Care* 2010; 33: 1037–1043.
- Teeuw W.J., Gerdes V.E.A., Loos B.G. Effect of periodontal treatment on glycaemic control of diabetic patients. *Diabetes Care* 2010; 33: 421–427.
- Yasuno S., Ueshima K., Oba K. i wsp. Is pulse pressure a predictor of new-onset diabetes in high-risk hypertensive patients? *Diabetes Care* 2010; 33: 1122–1127.
- Ehrlich S.F., Quesenberry C.P., Van Den Eeden S.K., Shan J., Ferrara A. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer. *Diabetes Care* 2010; 33: 55–60.
- Landman G.W.D., Kleefstra N., Van Hateren K.J.J. i wsp. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 322–326.
- Rostagi Kalyani R., Saudek C.D., Brancati F.L., Selevin E. Association of diabetes, comorbidities, and A1c with functional disability in older adults. *Diabetes Care* 2010; 33: 1055–1060.
- Ma Y., Njike V.Y., Millet J. i wsp. Effects of walnut consumption on endothelial function in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2010; 33: 227–232.
- Ong G., Davis T.M.E., Davis W.A. Aspirin is associated with reduced cardiovascular and all-cause mortality in type 2 diabetes in a primary prevention setting. *Diabetes Care* 2010; 33: 317–321.
- The ACCORD Study Group; Cushman W.C., Evans G.W., Byington R.P. i wsp. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1575–1585.
- The ACCORD Study Group; Ginsberg H.N., Elam M.B., Lovato L.C. i wsp. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1563–1574.
- Anderson R.J., Gott B.M., Sayuk G.S., Freedland K.E., Lustman P.J. Antidepressant pharmacotherapy in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 485–489.
- Brown J.B., Conner C., Nichols G.A. Secondary failure of metformin monotherapy in clinical practice. *Diabetes Care* 2010; 33: 501–506.